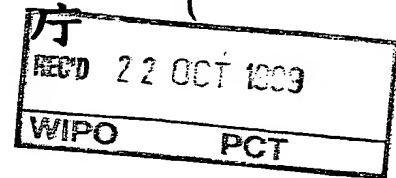


09 / 86746 06.09.99

JP 99/4809

日本国特許

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1998年 9月10日

出願番号

Application Number:

平成10年特許願第256170号

出願人

Applicant (s):

住友製薬株式会社

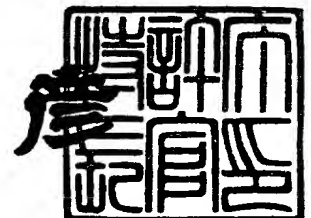
PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年10月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特平11-306766C

【書類名】 特許願
 【整理番号】 132531
 【あて先】 特許庁長官殿
 【国際特許分類】 A61K 9/00
 【発明の名称】 長期薬物徐放性製剤
 【請求項の数】 6
 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社
 社内

【氏名】 佐野 明彦

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社
 社内

【氏名】 前田 弘雄

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社
 社内

【氏名】 梶原 匡子

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社
 社内

【氏名】 谷 俊輔

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社
 社内

【氏名】 杉江 敏彦

【特許出願人】

【識別番号】 000183370

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100107629

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 敏夫

【電話番号】 06-466-5214

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 056546

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710701

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 長期薬物徐放性製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水不透過性の生体適合性素材からなる内層と、内層と同種あるいは異種の水不透過性の生体適合性素材からなる外層とからなる柱状製剤であり、

脂溶性薬物および水溶性物質が、投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態で該内層に分散しており、

製剤の軸方向の両端または片端において内層が製剤表面に露出している、脂溶性薬物の徐放性製剤。

【請求項 2】

水不透過性の生体適合性素材が生体適合性高分子素材である請求項 1 記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

【請求項 3】

水不透過性の生体適合性素材がシリコンである請求項 1 記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

【請求項 4】

水溶性物質が両親媒性物質である請求項 1、2 または 3 記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

【請求項 5】

水溶性物質がポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールまたはショ糖脂肪酸エステルである請求項 1、2 または 3 記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

【請求項 6】

水溶性物質が水溶性薬物である請求項 1、2 または 3 記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬および動物薬の薬効持続化を目的とした、徐放性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

疎水性高分子物質を製剤担体として、脂溶性薬物を徐放化する検討が行われている。脂溶性薬物が疎水性高分子から放出される原理は拡散に基づいている。即ち、製剤を生体内に埋め込むと、脂溶性薬物は製剤表面から周囲の組織へ拡散によって移動し放出される。製剤表面付近の脂溶性薬物濃度が減少すると、脂溶性薬物は疎水性高分子中に溶解した状態で高濃度領域から低濃度領域に移動するのである。移動速度はフィック (Fick) の第一則で表されるように、該薬物の濃度勾配と拡散係数によって決定される。従って脂溶性薬物放出速度に影響する因子として、製剤中の脂溶性薬物濃度、担体への脂溶性薬物の溶解速度、および脂溶性薬物と担体の組み合わせで決定される拡散係数が挙げられる。

上記の原理に基づき、脂溶性薬物の放出を制御する方法として主に次の二つがある。一つは高分子膜を用いて脂溶性薬物含有層を被覆する方法 (カプセル法) であり、もう一つは高分子層中に脂溶性薬物を分散させる方法 (マトリックス法) である。

【0003】

カプセルの例としてはノルプラント (登録商標、例えば米国特許第 3, 279, 996 号明細書に記載) が挙げられる。ノルプラント (同上) は円柱状のシリコーン製容器の中にレボノルゲストレルの粉末が封入された製剤であり、5 年間にわたって生体内で薬効を維持することが可能である。カプセルの場合、高分子膜中での脂溶性薬物の拡散が律速となるように製剤設計するので、カプセル内部の脂溶性薬物濃度が高分子膜への脂溶性薬物溶解度より高い期間は一定速度で薬物放出が続く。しかし、コントラセプション第 27 巻第 5 号第 483-495 頁、1983 年 (Contraception, 27(5), 483-495, 1983) で示されるように薬物放出速度は一定ではなく経時的に漸減する挙動を示す。該論文中には、埋め込み期間中にカプセル内部に体液が浸潤すると述べられており、カプセル内部の脂溶性薬物濃度が経時的に減少するため薬物放出速度が一定化しなかったと考えられる。

。カプセルの他の例として、フィラーを含まないシリコーンにレボノルゲストレルを50% (w/w) の割合で含有したものを、シリコーン製容器中に充填したものがある。フィラーとは、物理的強度を増す目的でシリコーンに添加されるシリカ（無水けい酸）などの微粒子のことであり、フィラー含量が脂溶性薬物放出速度に影響を及ぼすことが知られている。この製剤はほぼゼロ次の放出挙動を示しているが、該論文中で述べられているように、次のような条件を満たす場合に限ってゼロ次放出を達成することができる。即ち、脂溶性薬物が分散する担体中に溶解および拡散する速度が非常に早く、容器の壁を拡散する速度が律速となつて製剤表面の脂溶性薬物濃度が常に一定になることが必要である。脂溶性薬物が担体および容器素材に溶解もしくは拡散する速度は脂溶性薬物と担体および容器素材の物性によって決まるので、脂溶性薬物毎に適した物質の組み合わせを模索する必要があつた。

【0004】

一方、マトリックスの例としてはエストラジオールがシリコーン中に分散したコンブドーズ（登録商標）が挙げられる（特公開昭55-45694号公報）。マトリックスの場合、製剤表面から脂溶性薬物が放出し、表面付近の脂溶性薬物濃度が低下するのに伴い中心部の高濃度領域から脂溶性薬物が拡散して放出が継続する。担体高分子中の脂溶性薬物の濃度は経時的に減少するので、通常経時的に放出速度が低下する一次的な挙動を示す（コントラセプション第27巻第5号第483-495頁、1983年(Contraception, 27(5), 483-495, 1983)）。

【0005】

一定速度での脂溶性薬物放出という課題の他に、疎水性高分子物質からの脂溶性薬物の放出速度を促進する目的で幾つかの研究がなされている。例えば、ポリエチレングリコール、グリセロールなどの疎水性高分子物質と相溶性の良い液状添加剤を使用して脂溶性薬物放出速度を制御する試みが研究されている（ドラッグ・デベロップメント・アンド・インダストリアル・ファーマシー第13巻第9-11号第1915-1932頁、1987年(Drug Development and Industrial Pharmacy, 13(9-11), 1915-1932(1987)、プロシーディングス・オブ・インターナショナル・シンポジウム・オン・コントロールド・リリース・オブ・バイ

オアクティブ・マテリアルズ第14巻第223-224頁、1987年(Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 14, 223-224(1987))、同第12巻第145-146頁、1985年(Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 12, 145-146(1985))およびアーカイブス・オブ・ファーマシューティカル・リサーチ第12巻第13号第191-195頁、1989年(Arch. Pharm. Res. 12(3), 191-195 (1989))。これは、疎水性高分子物質と添加剤を均一に混合した中に脂溶性薬物を混合しており、疎水性高分子中の脂溶性薬物の拡散性を向上させることによって薬物放出を促進することを狙ったものである。またラクトースやソルビトールなどの固体の添加剤についても検討されているが(プロシーディングス・オブ・インターナショナル・シンポジウム・オン・コントロールド・リリース・オブ・バイオアクティブ・マテリアルズ第12巻第145-146頁、1985年(Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 12, 145-146(1985))およびイル・ファーマコ第50巻第7、8号第549-554頁、1995年(IL PHARMACO, 50(7,8), 549-554(1995)))、この方法では顕著な放出促進効果は得られなかった。さらに特開昭55-100315号公報には、シリコーンゴムに対して2~50重量%の放出促進性物質を溶解された形で含有していることを特徴とする、活性成分の持続放出のためのシリコーンゴムベースのデポ剤が開示され、具体的な放出促進性物質としてはアルコール、エステル、エーテルあるいはケトンが挙げられている。上記の方法はいずれも、脂溶性薬物放出速度を促進することができたとしても、薬物放出は製剤の全表面から進み、製剤担体での脂溶性薬物の拡散が律速となる典型的な一次放出挙動を示す。即ち、一定速度での放出はできなかった。

【0006】

一方、特開平7-187994号公報には水溶性薬物を一定速度で持続的に放出する技術が開示されているが、該明細書中にも記載されているように、脂溶性薬物と水溶性薬物は薬物放出メカニズムが全く異なるため、薬物放出制御技術を相互に応用することは不可能である。

以上の様に、様々な脂溶性薬物に対して応用可能な、一定速度で脂溶性薬物を持続放出可能な技術はこれまでになかった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

一般に、脂溶性薬物の徐放性製剤における薬物放出は、水と接触する製剤表面における薬物の溶出と、それにより起こる製剤内部の薬物濃度低下に伴う製剤中の薬物の拡散に依存していると考えられる。脂溶性薬物は水に溶けにくいことから、製剤からの薬物放出は抑制され、薬物によっては十分な効果を発揮し得る量の薬物放出が達成できない。さらに薬物放出速度は製剤中の薬物の濃度に依存し、製剤中濃度減少に伴い単位時間あたりの薬物放出量は低下するため、初期における薬物放出が十分である場合でも、徐々に放出量は減少し、一定の薬物放出は保たれなくなる。また、製剤中に添加剤を加え、薬物放出を促す工夫を行っても、初期では放出量が多くなるものの、徐々に薬物放出量は減少し、長期にわたる一定量の薬物放出は達成されない。このように脂溶性薬物の徐放性製剤において、初期の過度の放出を抑制し、かつ、長期にわたる一定量の放出が可能な製剤が望まれている。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、医薬および動物薬の徐放性製剤において、初期の過剰な放出を抑制し、かつ、ほぼ一定量の脂溶性薬物を長期間にわたって持続放出し得る製剤を完成するに至った。

即ち、本発明は、

水不透過性の生体適合性素材からなる内層と、内層と同種あるいは異種の水不透過性の生体適合性素材からなる外層とからなる柱状製剤であり、

脂溶性薬物および水溶性物質が、投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態で該内層に分散しており、

製剤の軸方向の両端または片端において内層が製剤表面に露出している、
脂溶性薬物の徐放性製剤に関する。

本発明の構成により、

(1)内層に脂溶性薬物および水溶性物質を固体で分散して含有させることにより、露出した内層の表面から内部へと順次水溶性物質が水に溶解していくことで製

剤内部へ順次水を浸潤させること、および

(2)その内層を水不透過性の外層で被覆し内層の製剤表面への露出部を制限することでかかる製剤内部への水の浸潤を制御する、

ことが可能になり、これにより脂溶性薬物と水との接触が制御される。

このようにして本発明の製剤は、初期の過度の放出を抑制し、かつ、長期にわたる一定量の放出を可能にするものである。さらに、水溶性物質を選択することで、製剤内部への水の浸潤速度を調整することができ、また、脂溶性薬物の溶解速度を制御することも可能である。

【0009】

以下に本発明について詳細に説明する。

脂溶性薬物および水溶性物質は、投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態で前記内層に分散していればどのような形態をとってもよい。脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体が前記内層に分散されている形態の例としては、

(1)脂溶性薬物と水溶性物質との均一固体（例えば、両方を溶解する溶媒に溶解した後に、溶媒を除去して得られる固体）の粒子が前記内層に分散しているもの

(2)脂溶性薬物と水溶性物質が各々別々の固体粒子として前記内層に分散しているもの、および

(3)脂溶性薬物が水溶性物質によりコーティングされた固体が前記内層に分散しているもの、

が挙げられる。また脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体、内層を構成する生体適合性素材、または脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体と内層を構成する生体適合性素材の両方に後記の添加物が添加されていてもよい。

【0010】

投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態である脂溶性薬物および水溶性物質としては、少なくとも動物またはヒトの通常の体温よりも1℃程度高い温度で固体であるものが挙げられるが、治療する病気が特に高熱を伴うものであるときには通常の体温よりも高い温度で固体である必要がある。

動物またはヒトの通常の体温よりも少なくとも1℃程度高い温度を具体的に例示すれば、ヒトに投与する製剤に於いては通常38℃が、高熱を伴う病気に使用する製剤では43℃が、動物（例えば犬、猫、豚、牛など）に投与する製剤に於いては通常40℃が、高熱を伴う病気に使用する製剤では45℃が挙げられる。

動物の体温は例えば臨床家畜内科診断学（中村良一著、養賢堂、第3次増訂改訂 訂正第2版 昭和57年）に記載されているのでこのような文献を参照して固体であるべき最低限の温度は決めることができる。

【0011】

外層は、内層の放出面として選択した面以外の部分を覆い、露出した内層表面以外からの製剤への水の浸潤を阻止するためのものである。従って、外層の素材は、脂溶性薬物の放出期間中は水を透過させず、生体適合性かつ非崩壊性であれば、生分解性でも非生分解性でもよい。尚、本明細書中、「非崩壊性」とは、水に接触しても直ちに溶解、分解等によって消失することがなく、初期の形状を所望の時間保ち得ることを意味する。

好ましい水不透過性、生体適合性かつ非崩壊性の素材として高分子が挙げられる。高分子として具体的には非生分解性高分子および生分解性高分子があげられる。非生分解性高分子としては、シリコーン、エチレンビニル酢酸共重合体、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリウレタン、ポリアクリレート、ポリメタクリレートなどがあげられる。好ましくはシリコーン、さらに好ましくは、サイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750、あるいはダウ コーニング（登録商標）MDX-4-4210 メディカルグレード エラストマーなどが用いられる。生分解性高分子としては、ポリ乳酸グリコール酸共重合体（PLPG）やポリ乳酸などのポリエステル、ポリアミノ酸、ポリ酸無水物などがあげられる。生分解性高分子の分解速度は化学修飾および／または組成比および／または分子量などによって変動させることができるので、望みの分解速度を有する生分解性高分子は容易に入手できる。

【0012】

内層の素材は、水不透過性、生体適合性かつ非崩壊性であればよい。また、脂

溶性薬物放出中に水の通り道となる割れ目が生じてても良い。

好ましい水不透過性、生体適合性かつ非崩壊性の素材として生体適合性高分子素材が挙げられる。生体適合性高分子素材として具体的には非生分解性高分子および生分解性高分子があり、代表的なものを以下に挙げるが特に限定されるものではない。非生分解性高分子としては、シリコーン、エチレンビニル酢酸共重合体、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリウレタン、ポリアクリレート、ポリメタクリレートなどがあげられる。好ましくはシリコーン、さらに好ましくは、サイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750、あるいはダウ コーニング (登録商標) MDX-4-4210 メディカルグレード エラストマーなどが用いられる。生分解性高分子としては、ポリ乳酸グリコール酸共重合体 (PLPG) やポリ乳酸などのポリエステル、ポリアミノ酸、ポリ酸無水物などがあげられる。生分解性高分子の分解速度は化学修飾および／または組成比および／または分子量などによって変動させることができるので、望みの分解速度を有する生分解性高分子は容易に入手できる。

【0013】

水溶性物質は、かかる内層の内部への水の浸潤を制御する役割を果たす物質である。この水溶性物質は、製剤の形態で投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態であり、生理学的に許容される水溶性の物質であれば特に限定されない。また、1種の水溶性物質のみを単独で、あるいは2種以上の水溶性物質を混合して使用しても良い。水溶性物質としては具体的にはポリエチレングリコールなどの合成高分子、ショ糖やマンニトールなどの糖、グリシンやアラニンなどのアミノ酸、塩化ナトリウムなどの無機塩、クエン酸ナトリウムなどの有機塩、ゼラチンやアルブミンなどのタンパクなどがあげられる。

また、水溶性物質が有機溶媒にも水にも溶解する両親媒性物質である場合、脂溶性薬物の溶解性を変化させることができるため放出を制御する効果を有する。両親媒性物質としてポリエチレングリコールまたはその誘導体、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールまたはその誘導体、糖類の脂肪酸エステル、アルキル硫酸ナトリウムなどがあげられ、さらに具体的には平均分子量150

0以上のポリエチレングリコール、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン〔196〕ポリオキシプロピレン〔67〕グリコール、ポリオキシエチレン〔105〕ポリオキシプロピレン〔5〕グリコール、ポリオキシエチレン〔160〕ポリオキシプロピレン〔30〕グリコール、ショ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウムなどが使用可能であるが、これらに限定されるものではない。好ましくはポリエチレングリコール4000が使用される。

【0014】

さらに水溶性物質は、水溶性であれば、低分子薬物、ペプチド、タンパク、糖タンパク、多糖類またはワクチンとして使用される抗原物質などの生体内で何らかの活性を有する物質、即ち水溶性薬物であってもよい。

低分子薬物として具体的にはブレオマイシン、マイトマイシン、フルオロウラシル、ペプロマイシン硫酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、ハイドロキシウレア、ネオカルチノスタチン、シゾフィラン、エストラムスチンリン酸ナトリウム塩、カーボプラチン、ホスホマイシンなどが挙げられる。

ペプチド、タンパク、糖タンパクまたは多糖類として具体的にはインターフェロン、インターロイキンなどのサイトカイン類、コロニー刺激因子、エリスロポエチンなどの造血因子類、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、カルシトニン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、インシュリンなどのホルモン類、ソマトメジン、神経成長因子、神経栄養因子、線維芽細胞成長因子、肝細胞増殖因子などの成長因子類、細胞接着因子、免疫抑制剤、アスパラギナーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼなどの酵素、BMP (Bone Morphogenetic Protein)などの骨代謝関連タンパク、抗体などが挙げられる。

【0015】

脂溶性薬物は、製剤の形態で投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態である脂溶性の物質であれば何でもよい。ここでいう脂溶性とは、水に対する溶解度が低いことを意味し、具体的には、例えば第13改正日本薬局方（1996年）の表現でいうところの水に対する溶解性が、ほとんど溶けない、あ

るいは極めて溶けにくい、あるいは溶けにくい性状が挙げられる。

脂溶性薬物の具体的な例を以下に示すが、これらに限定されるものではない。アベルメクチン、イベルメクチン、スピラマイシンなどの抗生物質、アモキシシリン、エリスロマイシン、オキシテトラサイクリン、リンコマイシンなどの抗菌剤、デキサメタゾン、フェニルブタゾンなどの抗炎症剤、レボチロキシンなどのホルモン剤、パルミチン酸デキサメタゾンやトリアムシノロンアセトニドや酢酸ハロプレドンなどの副腎皮質ステロイド、インドメタシン、アスピリンなどの非ステロイド抗炎症薬、プロスタグランジンE₁などの動脈閉塞治療剤、アクチノマイシンやダウノマイシンなどの制ガン剤、アセトヘキサミドなどの糖尿病用剤、エストラジオールなどの骨疾患治療薬などがあげられる。また、疾患や適用方法によっては、複数の脂溶性薬物を含有させてもよい。さらに脂溶性薬物は直接治療効果を持つものだけでなく生理活性を示す物質あるいは生理活性を補助あるいは誘導するような物質であってもよく、例えばサポニンに代表されるワクチンにおけるアジュバントなどがあげられ、その場合製剤中にさらにワクチンを含有させることによりアジュバント含有のワクチンの徐放性製剤が得られる。

【0016】

脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体、内層を構成する生体適合性素材、または脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体と内層を構成する生体適合性素材の両方には、生理学的に許容される安定化剤、可溶化剤、保存剤、無痛化剤などの添加物を加えても良い。また、内層中の脂溶性薬物および水溶性物質が体温で固体の形状を保っていれば液状の物質を添加してもよい。代表的な可溶化剤である界面活性剤は、水の浸潤速度や水の浸潤箇所における脂溶性薬物の溶解性を変化させることが可能であり、これにより脂溶性薬物の製剤からの放出性を変化させるのに有用である。具体的な例としてポリソルベート20やポリソルベート80などがあげられる。

【0017】

本発明の製剤の脂溶性薬物放出速度は以下の因子によって制御することができる。即ち、

(1) 水溶性物質の種類；

- (2) 水溶性物質と脂溶性薬物との混合比；
 - (3) 内層中に含有される脂溶性薬物、水溶性物質およびその他の添加物の総含有率；および
 - (4) 内層中に含有される脂溶性薬物、水溶性物質およびその他の添加物の粒子の大きさ；
- などである。

【0018】

本発明の内層中に含有させる脂溶性薬物、水溶性物質、および添加物の総量は実質的な分散および成形が可能であれば特に制限はなく、用いる内層および外層の素材によっても変化するが、脂溶性薬物、水溶性物質、および添加物の総量として内層全体の70% (W/W) 以下、好ましくは50% (W/W) 以下、さらに好ましくは30% (W/W) 以下で含有することができる。なお、脂溶性薬物の含有量は、脂溶性薬物の種類、処置する疾患、その程度によって変動し得ることは当然である。

【0019】

本発明の製剤の形状は柱状であれば何でもよく、具体的には円柱状、角柱状、楕円柱状があげられる。注射針による投与を考えた場合、円柱状が好ましい。また、内層は1層であってもよく複数層であってもよい。さらに詳しく円柱状の形態について説明すると、製剤を直角横断面からみた場合、1層の内層を外層が被覆した二層製剤であってもよく、また、複数層の内層を有する場合は、同心円を描く一重心形態を形成してよく、または断面に数個の内層が散在する多重心形態であってもよい。また、複数層の内層を有する製剤の場合、各々の内層中に同じ脂溶性薬物を含有してもよいし異なる脂溶性薬物を含有してもよい。本発明の一態様として、本発明製剤の外形の斜視図を図1に、および図2において(a)は二層製剤、(b)は一重心形態の製剤、(c)は多重心形態の製剤の断面をそれぞれ示している。

【0020】

本発明の製剤を製造するには内層と外層を別々に作製しても良いし、内層と外層を同時に作製しても良い。例えば、剤形が円柱状で一重心形態のものを製造す

る場合は、棒状の内層を作製し、次いでそれを外層物質を溶解した液によって被覆し乾燥する方法、あるいは外層物質で作製したチューブ内に別に作製した内層成分を挿入する方法、外層物質で作製したチューブ内で内層を成形する方法、ノズルを用いて内層と外層を同時に押し出し成形する方法などがあげられるが、これらに限定されるものではない。こうして得られた内層を外層で被覆した柱状組成物を適当な長さに切断する。順次切断することで、製剤の両端が開放している製剤が得られる。

【0021】

内層に含有させる脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体の作製方法として、例えば脂溶性薬物と水溶性物質との均一固体の粒子が前記内層に分散しているものの場合、脂溶性薬物と水溶性物質の両方を溶解する溶媒に加えて均一溶液とした後に溶媒を除去して固体を得ることができ、必要に応じて粉碎や篩過を行う。また、上記溶液に前記添加物を加えてその後の処理を行うことで脂溶性薬物、水溶性物質および添加物を含有する固体を得ることもできる。溶媒の除去方法としては留去、乾燥などが挙げられる。乾燥は通常用いられる方法であれば何でも良いが代表的なものには、窒素やヘリウムや空気などの気流による乾燥、減圧乾燥、自然乾燥、スプレードライヤーによる噴霧乾燥などやそれらの組み合わせが挙げられる。

脂溶性薬物と水溶性物質が各々別々の固体粒子として前記内層に分散しているものの場合も、脂溶性薬物と水溶性物質を別々に、脂溶性薬物と水溶性物質の均一固体の粒子であるものの場合と同様の方法で各々の固体を作製した後、混合することにより作製できる。この際、添加物を加えることもできる。また、脂溶性薬物と水溶性物質の均一固体であるものの場合と同様にして脂溶性薬物と前記添加物の均一固体粒子、または水溶性物質と前記添加物の均一固体粒子を作製し、これらのいずれか一方をそれぞれ脂溶性薬物または水溶性物質の固体粒子として用いて他の成分と混合するか、または両方を混合することにより、添加物を含有する脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体を得ることができる。この際、さらに添加物を加えることもできる。

脂溶性薬物が水溶性物質によりコーティングされたものは、コアセルベーション

ン法やエマルションの界面での沈殿法によるマイクロカプセル化などのよく知られている方法により作製できる（例えば、マイクロカプセル、近藤保、小石真純著、三共出版株式会社、1981年第3刷発行、に記載）。その際に必要に応じて添加物を加えることもできる。また脂溶性薬物が水溶性物質によりコーティングされたものは造粒によっても作製可能である。

【0022】

こうして得られた脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体は、担体成分である水不透過性の生体適合性素材と混合、すなわち見かけ上均一な組成とすることによって内層成分が調製される。

具体的には脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体を液状またはゲル状の水不透過性の生体適合性素材と混合する方法、脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体を水不透過性の生体適合性素材の溶媒溶液に加え、溶媒を除去（留去、乾燥など）する方法、が挙げられる。脂溶性薬物と水溶性物質が各々別々の固体粒子である場合は同時にまたは別々に加えることができる。また、必要に応じて前記添加物を加えることもできる。

生体適合性素材が生体適合性高分子素材である場合には、さらに次の方法で内層成分を調製することもできる。脂溶性薬物と水溶性物質が各々別々の固体粒子である場合は同時にまたは別々に加えることができる。また、必要に応じて前記添加物を加えることもできる。

（1）液状またはゲル状のモノマーに脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体を加えて混合し、重合開始剤を加え、任意の形に充填もしくは押し出しにより成形し硬化させる方法。

（2）液状またはゲル状の高分子に脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体を加えて混合し、架橋剤を加え、任意の形に充填もしくは押し出しにより成形し硬化させる方法。架橋剤を含有する液状またはゲル状の高分子と触媒を含有する液状またはゲル状の高分子とを混合することにより架橋を開始させる方法もある。

【0023】

【実施例】

次に実施例および試験例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明の範囲が

これらに限定されるものではない。

【0024】

実施例 1

イベルメクチン 200 mg のメタノール溶解液 1 ml およびポリエチレングリコール 4000 1 g のメタノール溶解液 5 ml を混合し、窒素気流下で乾燥した後、減圧乾燥した。得られた固体を粉碎、篩過 ($212\ \mu\text{m}$) して得られた粉末の一部 450 mg とサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 526 mg およびサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 B 成分 526 mg を混合し内層成分とした。一方サイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 50 g およびサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 B 成分 50 g を混合し外層成分とした。こうして得られた内層成分および外層成分を、内層が外層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置 (外側ノズルの内径 1.9 mm、内側ノズルの内径 1.6 mm) により押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤 1 を得た (製剤の長さ 5 mm、製剤の直径 2.2 mm、内層の直径 1.7 mm)。

【0025】

試験例 1

実施例 1 にて製造した製剤 1 をリン酸緩衝液 (0.3% ポリソルベート 20 含有) 1 ml 中 37℃ にて静置し、製剤から放出されるイベルメクチンを高速液体クロマトグラフィーにより定量し累積放出率を求めた。結果を図 3 に示す。

図 3 から明らかなように、本放出試験において一定速度の月単位におよぶ放出が達成された。

【0026】

試験例 2

実施例 1 にて製造した製剤 1 をマウスの皮下に投与し、測定日にエーテル麻酔

下、全血採血し、血漿中イベルメクチン濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。また、投与されていた製剤を回収、メタノール溶出し、高速液体クロマトグラフィーにより定量することで、マウス皮下投与後の製剤中イベルメクチン残存率を求めた。結果を図4および図5に各々示す。

図4および図5において、投与1ヶ月後においても製剤中にイベルメクチンの残存が認められ、またマウスの血漿中に高濃度のイベルメクチンが検出された。この結果は、動物に投与した製剤から脂溶性薬物が月単位で徐々に放出され、脂溶性薬物の血中濃度を長期にわたり持続させることができることを示すと考えられる。

【0027】

参考例1

イベルメクチン400mgのメタノール溶解液1mlおよびポリエチレングリコール4000 2gのメタノール溶解液5mlを混合し、窒素気流下で乾燥した後、減圧乾燥した。得られた固体を粉碎、篩過(212 μ m)して得られた粉末の一部300mgとサイラスティック(SILASTIC、登録商標)メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分350mgおよびサイラスティック(SILASTIC、登録商標)メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分350mgを混合し円筒形ノズルより押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の参考製剤Aを得た(製剤の長さ5mm、製剤の直径1.5mm)。

【0028】

参考例2

イベルメクチンを粉碎、篩過(212 μ m)して得られた粉末450mgとサイラスティック(SILASTIC、登録商標)メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分526mgおよびサイラスティック(SILASTIC、登録商標)メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分526mgを混合し内層成分とした。一方サイラスティック(SILASTIC、登録商標)メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分 50gおよびサイラスティック(SILASTIC、登録商

標) メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分50gを混合し外層成分とした。こうして得られた内層成分および外層成分を、内層が外層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置(外側ノズルの内径1.9mm、内側ノズルの内径1.6mm)により押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の参考製剤Bを得た(製剤の長さ5mm、製剤の直径2.2mm、内層の直径1.7mm、)。

【0029】

試験例3

参考例1および参考例2で製造した参考製剤Aおよび参考製剤Bを試験例1と同様の方法で試験し、累積放出率を求めた。結果を図3に示す。

図3から明らかなように、外層を有しない参考製剤Aでは初期に放出が多く、その後徐々に放出量が減少してくるのに比較し、製剤1ではほぼ一定量の放出率が保たれており、本発明による外層による被覆の効果が示された。一方、水溶性物質を添加しない参考製剤Bでは、水溶性物質であるポリエチレングリコール4000を添加した製剤1に比較して放出が遅く、これと比較して水溶性物質を含有する本発明の製剤は放出制御効果が認められた。

なお、放出制御とは、放出の促進、抑制の両方を含むが、本発明の製剤では通常、水溶性物質を含まない参考製剤Bのような製剤と比較して放出促進効果が見られる。

【0030】

試験例4

製剤1、参考製剤Aおよび参考製剤Bを各々、色素(青色1号)を含有するリン酸緩衝液(0.3% Tween 20含有)1ml中37℃にて静置し、2週間後にそれぞれの製剤を軸方向に沿って切断し、色素の浸潤の様子を観察した。結果を図6~11に示す。

図6、8および10は、それぞれ製剤1(本発明の製剤)、参考製剤Aおよび参考製剤Bの切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて256階調グレースケールで取り込み、ディザ処理により白黒2値化したデータであり、図7、9および11は、それぞれ製剤1(本発明の製剤)、参考製剤Aおよび参考製

剤 B の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて 256 色カラーで取り込み、RGB データに分解して得られた赤色データをディザ処理により白黒 2 値化して、青色色素による着色部分が黒く表現されるようにしたデータである。

参考製剤 A では製剤表面全体から内部に色素が浸潤しているのに比較し、製剤 1 では製剤表面に露出している内層の両端からのみ色素の浸潤が認められる。参考製剤 A と比較することにより、本発明の製剤が、水不透過性の外層により脂溶性薬物を含有する内層を被覆することによって水の浸潤を制御していることがわかる。

また、製剤 1 では色素の浸潤が認められるのに比較し、参考製剤 B では色素の浸潤は製剤の一部に非常にわずかしめ認められなかった。参考製剤 B と比較することにより、本発明の製剤が内層に水溶性物質を含有していることにより、製剤中への水の浸潤を制御していることがわかる。

【0031】

実施例 2

参考製剤 A を 10% エチレンビニル酢酸共重合体 (EVA) / クロロホルム溶液に浸漬し、室温で乾燥した。両端を切断し製剤 2 (製剤の長さ 5 mm、製剤の直径 1.9 mm、内層の直径 1.4 mm、) を得た。

【0032】

実施例 3

イベルメクチンを粉砕、篩過 (212 μ m) して得られた粉末 150 mg とショ糖を粉砕、篩過 (212 μ m) して得られた粉末 750 mg を激しく振とうし、得られた混合粉末の内 600 mg をサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 700 mg およびサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 B 成分 700 mg を混合し内層成分とした。一方サイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 50 g およびサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 B 成分 50 g を混合し外層成分とした。こうして得ら

れた内層成分および外層成分を、内層が外層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置（外側ノズルの内径1.9mm、内側ノズルの内径1.6mm）により押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤3を得た（製剤の長さ5mm、製剤の直径2.0mm、内層の直径1.6mm、）。

一方、製剤3を製造する際作製した内層成分を円筒形ノズルより押し出し成形し、さらに10%エチレンビニル酢酸共重合体（EVA）／クロロホルム溶液に浸漬し、室温で乾燥した。これを切断し製剤4（製剤の長さ5mm、製剤の直径1.9mm、内層の直径1.5mm、）を得た。

【0033】

実施例4

イベルメクチン700mg、ポリエチレングリコール4000 700mgおよびポリソルベート20 7mgをメタノール溶解液4mlに溶解し、窒素気流下で乾燥した後、減圧乾燥した。得られた固体を粉碎、篩過（212 μ m）して得られた粉末の一部600mgとサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分700mgおよびサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分700mgを混合し内層成分とした。一方サイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分50gおよびサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分50gを混合し外層成分とした。こうして得られた内層成分および外層成分を、内層が外層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置（外側ノズルの内径1.9mm、内側ノズルの内径1.6mm）により押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤5を得た（製剤の長さ5mm、製剤の直径1.9mm、内層の直径1.5mm）。

【0034】

実施例5

イベルメクチン 400 mg、ポリエチレングリコール 4000 2g をメタノール溶解液 15 ml に溶解し、これに塩化ナトリウム 400 mg を加え混合し、窒素気流下で乾燥した後、減圧乾燥した。得られた固体を粉碎、篩過 ($212\mu\text{m}$) して得られた粉末の一部 600 mg とサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 700 mg およびサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 B 成分 700 mg を混合し内層成分とした。一方サイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 50g およびサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 B 成分 50g を混合し外層成分とした。こうして得られた内層成分および外層成分を、内層が外層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置 (外側ノズルの内径 1.9 mm、内側ノズルの内径 1.6 mm) により押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤 6 を得た (製剤の長さ 5 mm、製剤の直径 2.0 mm、内層の直径 1.6 mm)。

【0035】

実施例 6

エストラジオール 300 mg のメタノール溶解液 11 ml およびポリエチレングリコール 4000 1.5g のメタノール溶解液 7.5 ml を混合し、窒素気流下で乾燥した後、減圧乾燥した。得られた固体を粉碎、篩過 ($212\mu\text{m}$) して得られた粉末の一部 300 mg とサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 350 mg およびサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 B 成分 350 mg を混合し内層成分とした。一方サイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 50g およびサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 B 成分 50g を混合し外層成分とした。こうして得られ

た内層成分および外層成分を、内層が外層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置（外側ノズルの内径 1.9 mm、内側ノズルの内径 1.6 mm）により押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤 7 を得た（製剤の長さ 5 mm、製剤の直径 2.0 mm、内層の直径 1.7 mm）。

【0036】

【発明の効果】

本発明の製剤は、脂溶性薬物の徐放性製剤に於いて、該薬物の初期の過剰な放出を抑制し、かつ、ほぼ一定量が長期間にわたって持続放出する。

また、本発明の製剤においては、

- (1) 水溶性物質の種類；
 - (2) 水溶性物質と脂溶性薬物との混合比；
 - (3) 内層中に含有される脂溶性薬物、水溶性物質およびその他の添加物の総含有率；および
 - (4) 内層中に含有される脂溶性薬物、水溶性物質およびその他の添加物の粒子の大きさ；
- 等を選択することにより脂溶性薬物の放出を制御することができる。

【0037】

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明製剤の一態様における斜視図である。

【図 2】

本発明製剤の一態様における断面図である。

【図 3】

本発明製剤（製剤 1）と、内層を外層で被覆していない製剤（参考製剤 A）および内層に水溶性物質を含有しない製剤（参考製剤 B）の放出挙動を示すグラフである。

【図 4】

本発明製剤（製剤 1）をマウスの背部皮下に投与した後の、製剤中イベルメク

チン残存量の経時的な推移を示すグラフである ($n=3$)。

【図 5】

本発明製剤（製剤 1）をマウスの背部皮下に投与した後の、血漿中イベルメクチン濃度の経時的な推移を示すグラフである ($n=3$)。

【図 6】

試験例 4 に於ける、本発明製剤（製剤 1）の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて 256 階調グレースケールで取り込み、ディザ処理により白黒 2 値化したデータである。

【図 7】

試験例 4 に於ける、本発明製剤（製剤 1）の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて 256 色カラーで取り込み、RGB データに分解して得られた赤色データをディザ処理により白黒 2 値化して、青色色素による着色部分が黒く表現されるようにしたデータである。

【図 8】

試験例 4 に於ける、内層を外層で被覆していない製剤（参考製剤 A）の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて 256 階調グレースケールで取り込み、ディザ処理により白黒 2 値化したデータである。

【図 9】

試験例 4 に於ける、内層を外層で被覆していない製剤（参考製剤 A）の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて 256 色カラーで取り込み、RGB データに分解して得られた赤色データをディザ処理により白黒 2 値化して、青色色素による着色部分が黒く表現されるようにしたデータである。

【図 10】

試験例 4 に於ける、内層に水溶性物質を含有しない製剤（参考製剤 B）の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて 256 階調グレースケールで取り込み、ディザ処理により白黒 2 値化したデータである。

【図 11】

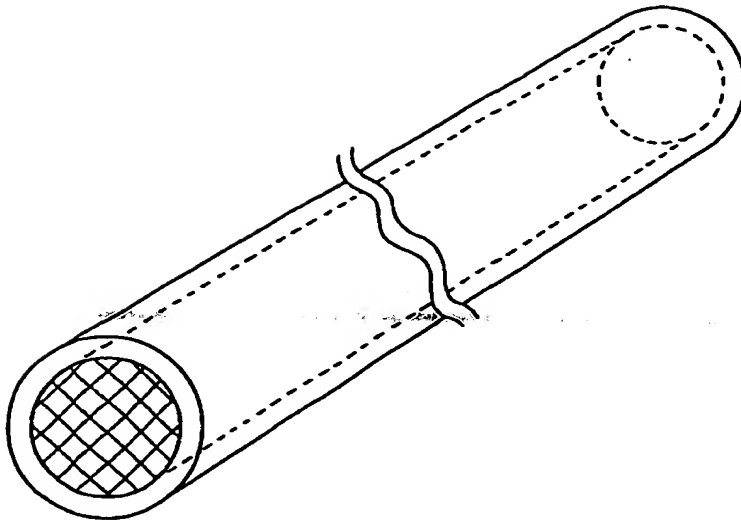
試験例 4 に於ける、内層に水溶性物質を含有しない製剤（参考製剤 B）の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて 256 色カラーで取り込み、R

GBデータに分解して得られた赤色データをディザ処理により白黒2値化して、青色色素による着色部分が黒く表現されるようにしたデータである。

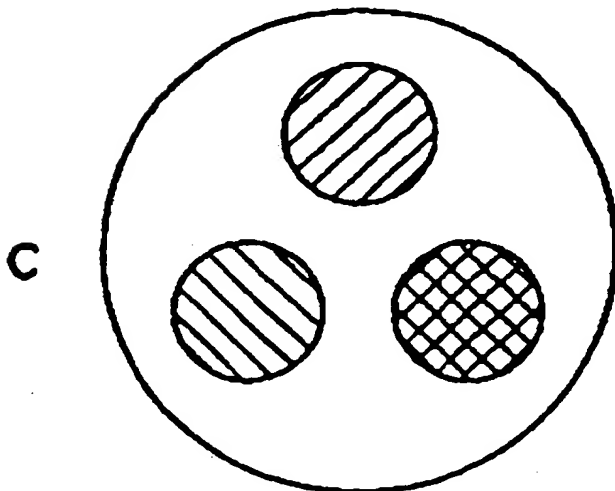
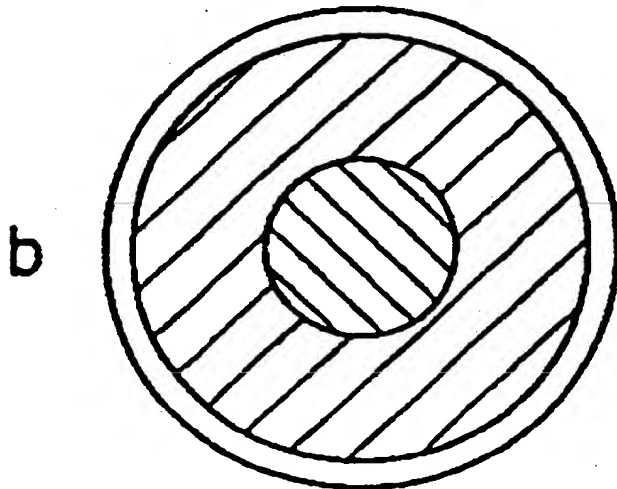
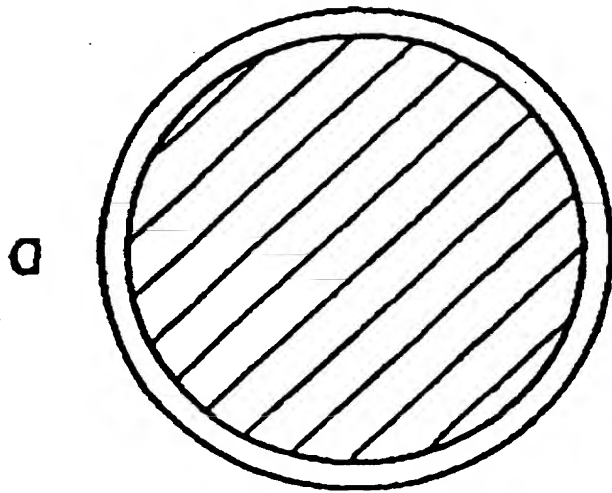
【書類名】

図面

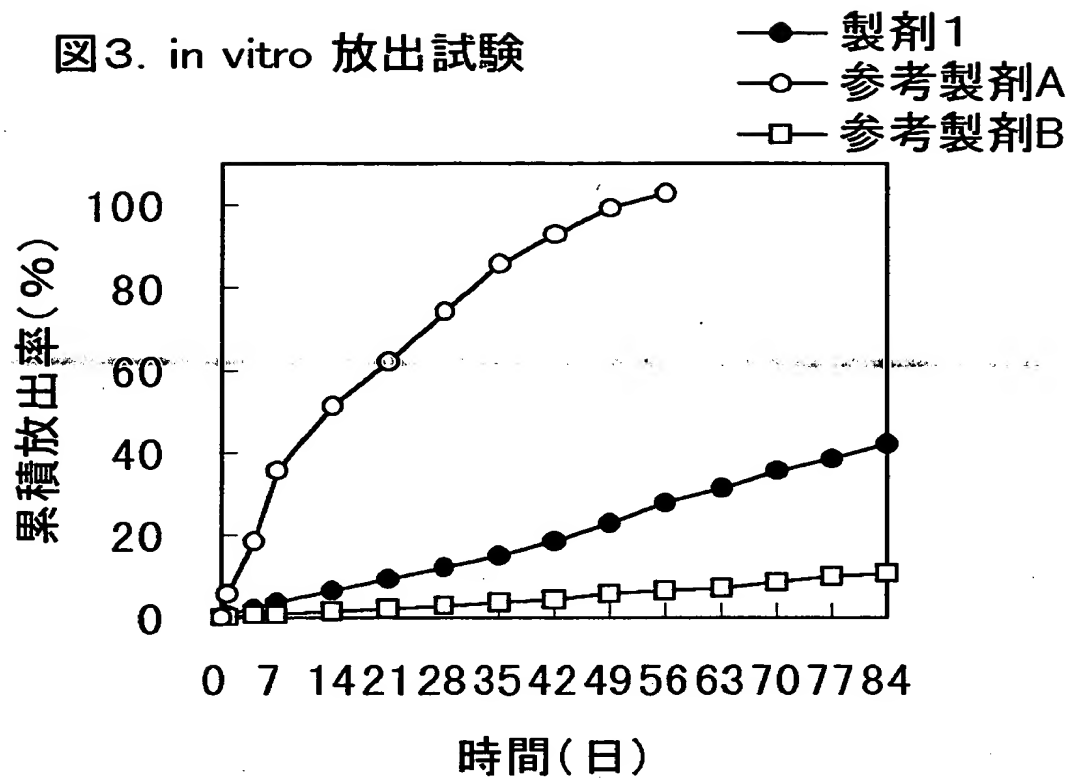
【図 1】



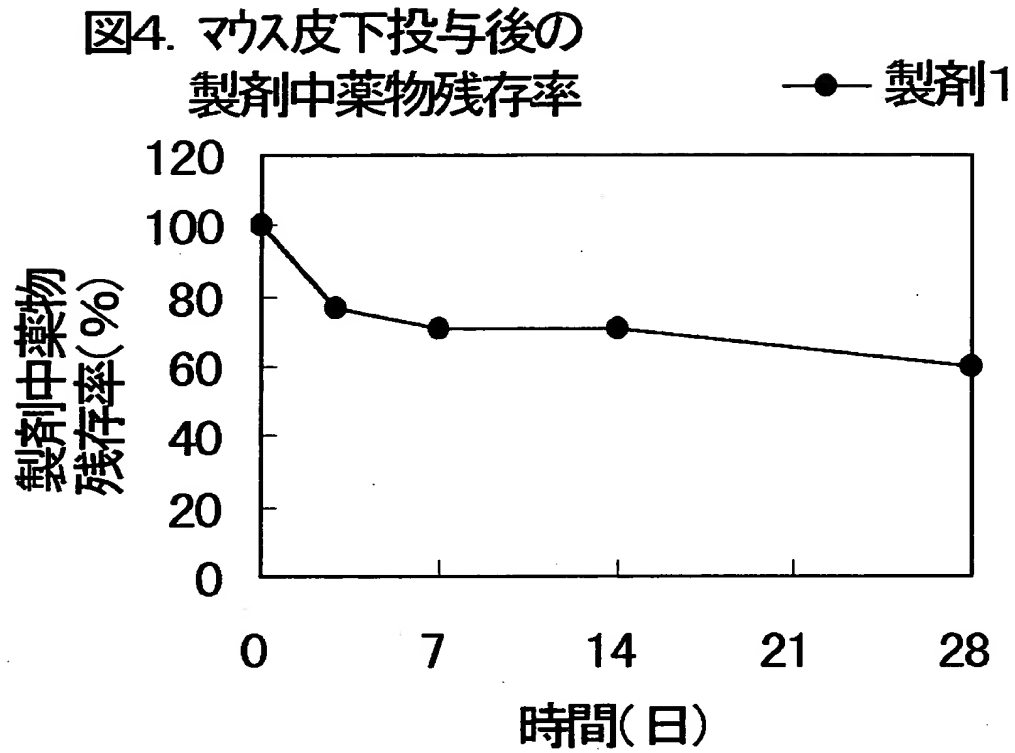
【图2】



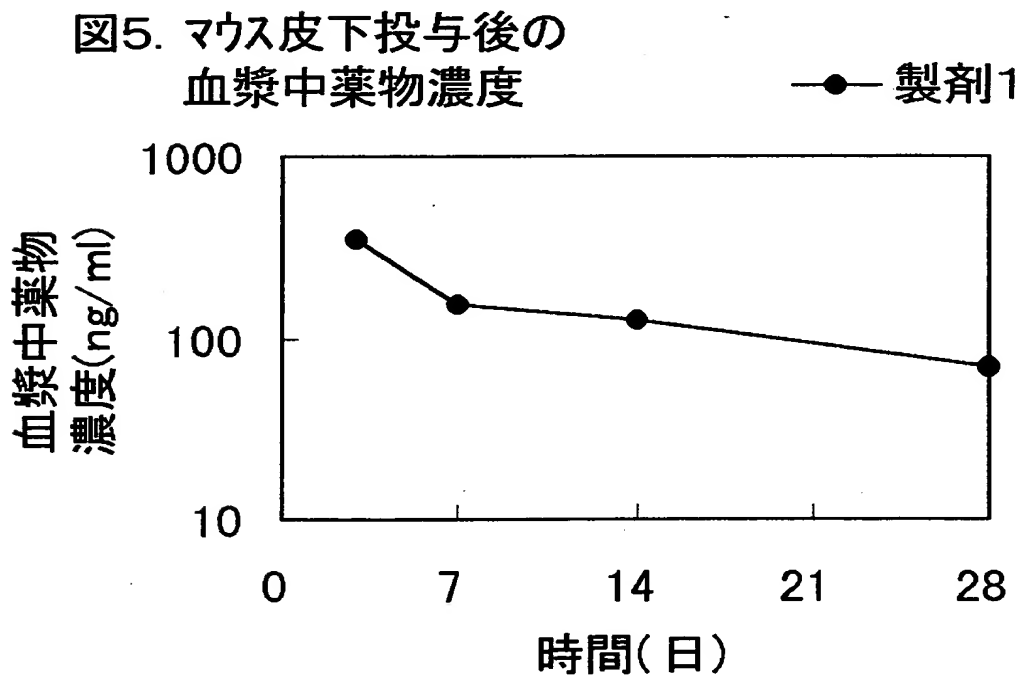
【図3】



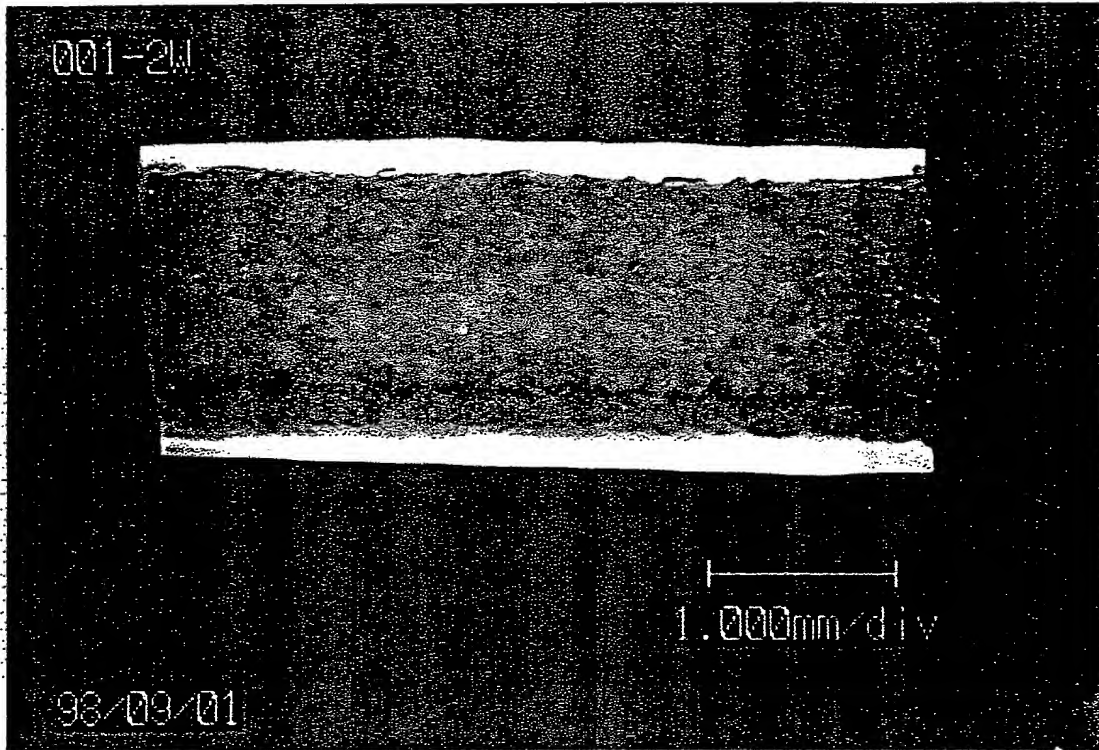
【図4】



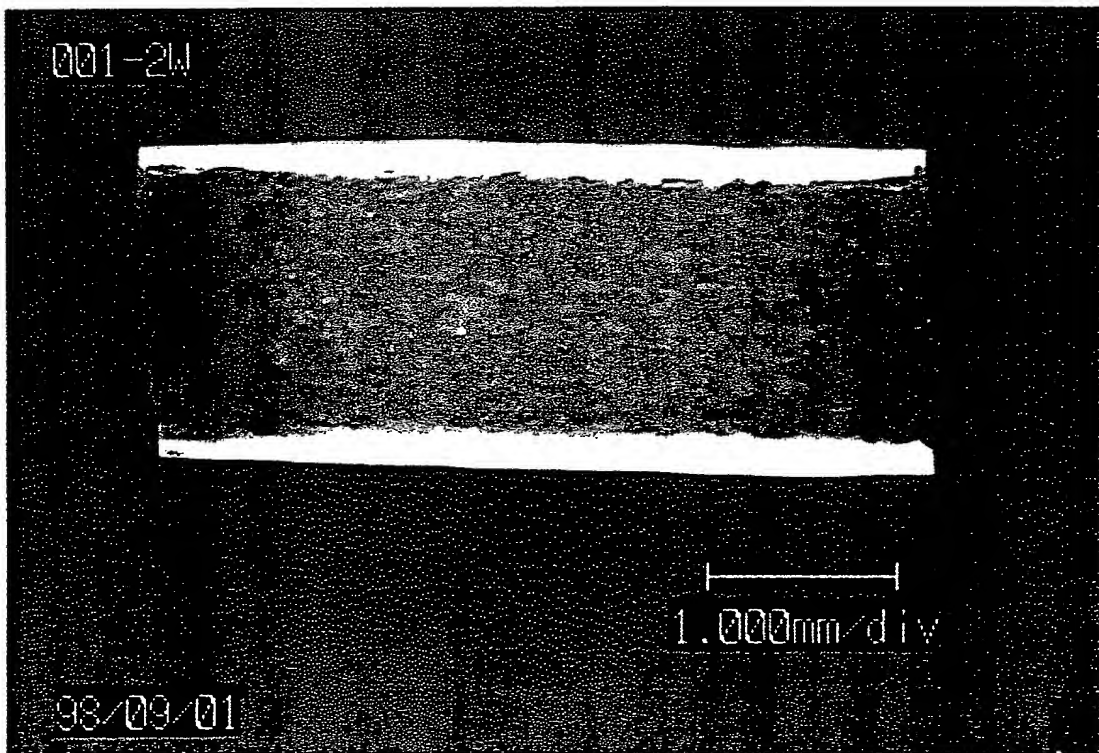
【図5】



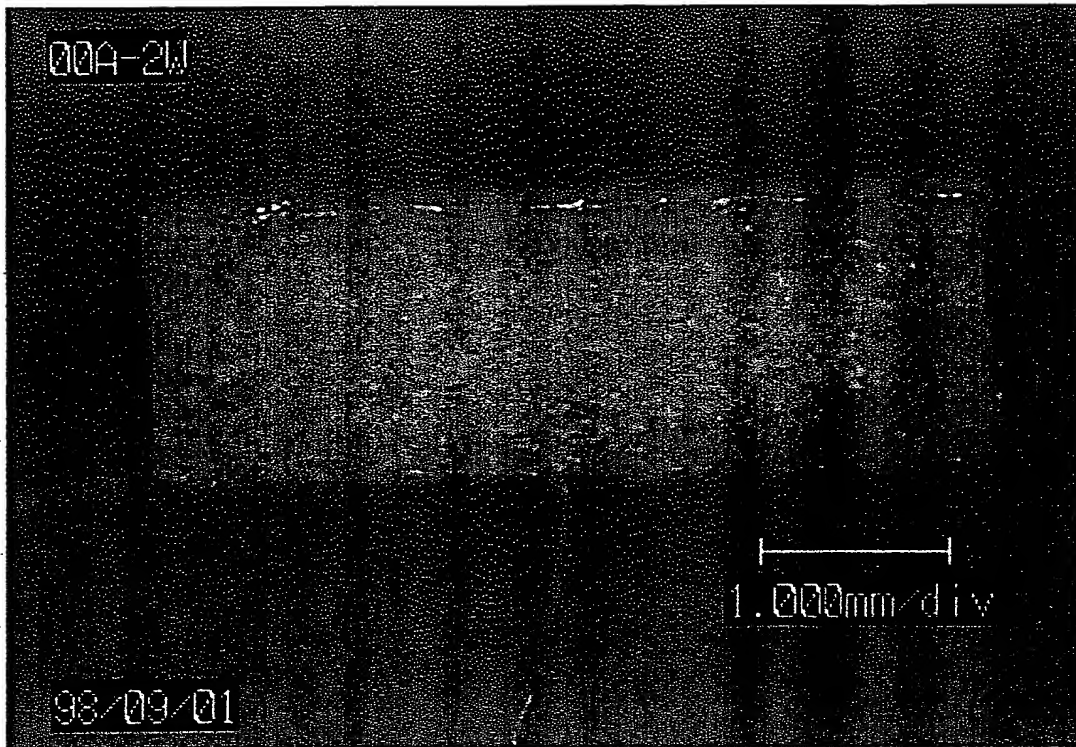
【図 6】



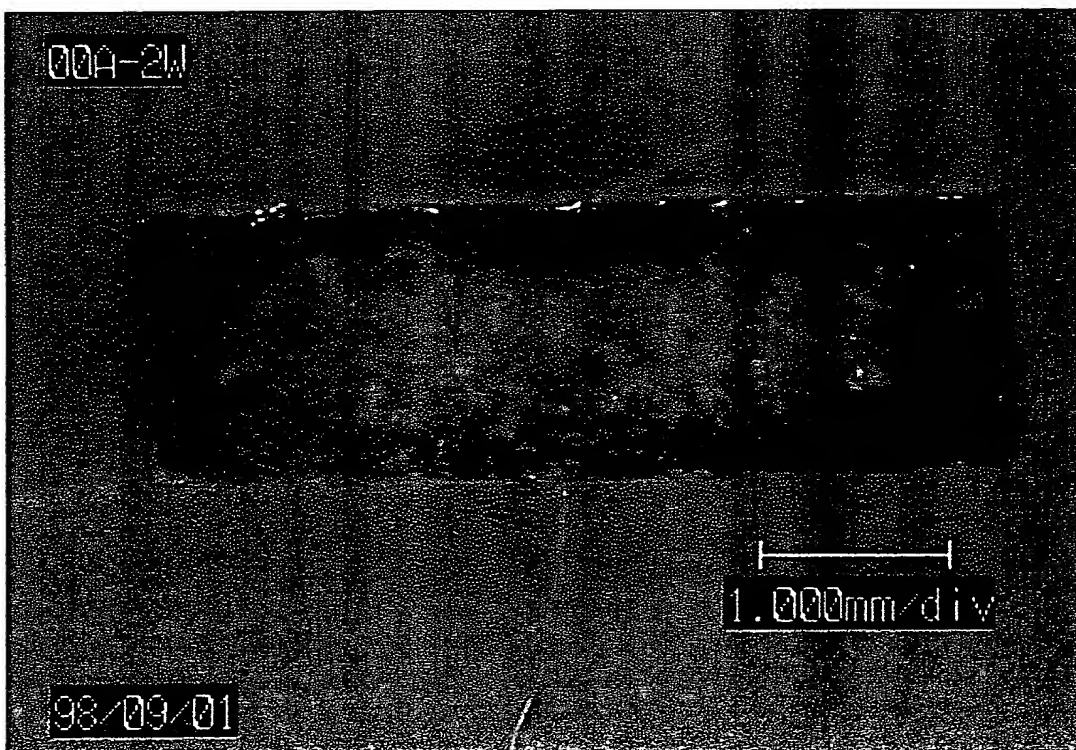
【図 7】



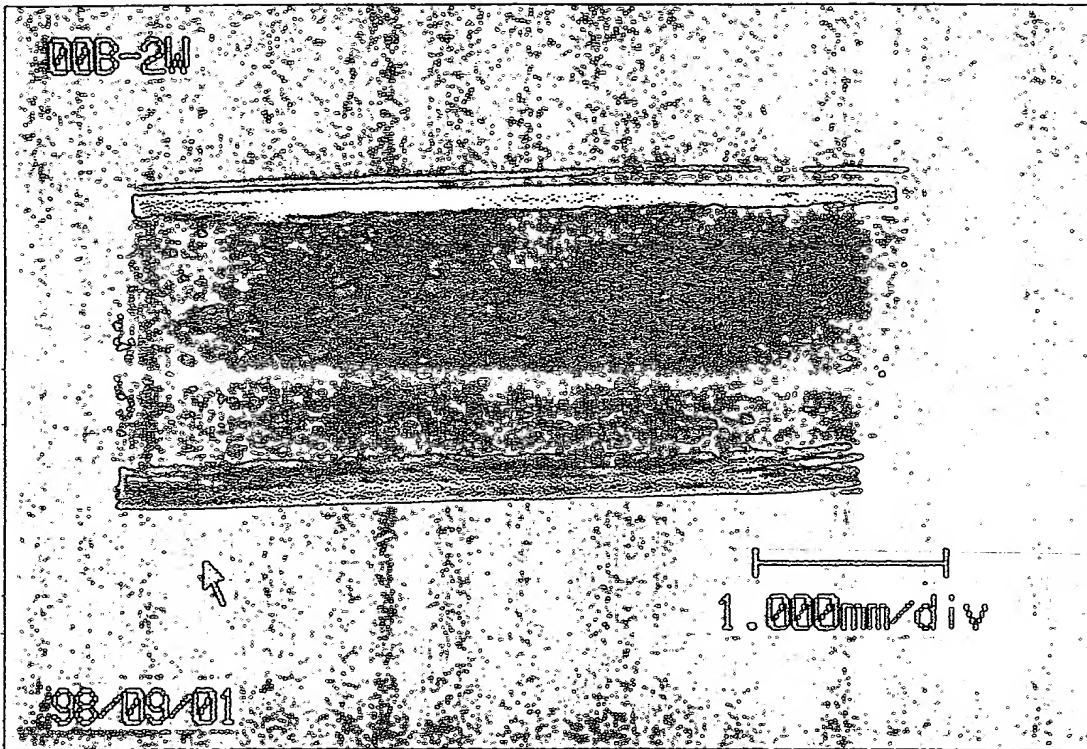
【図8】



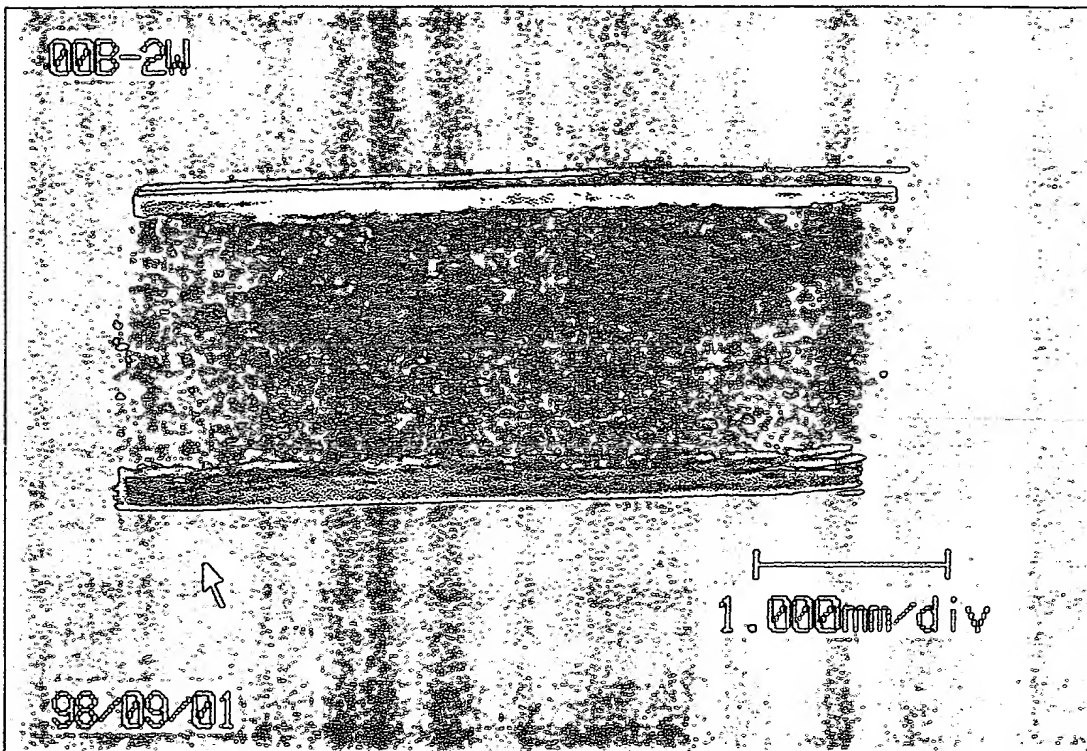
【図9】



【図10】



【図11】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 脂溶性薬物の徐放性製剤に於いて、該薬物の初期の過剰な放出を抑制し、かつ、ほぼ一定量長期間にわたって持続放出し得る製剤を提供する。

【解決手段】 水不透過性の生体適合性素材からなる内層と、内層と同種あるいは異種の水不透過性の生体適合性素材からなる外層とからなる柱状製剤であり、

脂溶性薬物および水溶性物質が、投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態で該内層に分散しており、

製剤の軸方向の両端または片端において内層が製剤表面に露出している、脂溶性薬物の徐放性製剤。

【選択図】 図1

【書類名】
【訂正書類】

職権訂正データ
特許願

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成10年 9月10日

【特許出願人】

【識別番号】

000183370

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

【氏名又は名称】

住友製薬株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100107629

【住所又は居所】

大阪府大阪市此花区春日出中三丁目1番98号 住
友製薬株式会社 法務部内

【氏名又は名称】

中村 敏夫

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000183370]

1. 変更年月日	1990年 8月 9日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
氏 名	住友製薬株式会社

